



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

EFECTO DEL BIFOSFONATO VS LA OSTEOPROTEGERINA

DURANTE EL MOVIMIENTO DENTAL ORTODÓNTICO.

REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTOLOGO.**

AUTOR: KURI TUPAK SARANGO QUISHPE

DIRECTOR: OD. ESP. MARÍA ISABEL CABRERA PADRÓN

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE ODONTOLOGÍA

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ODONTOLOGO**

**EFECTO DEL BIFOSFONATO VS LA OSTEOPROTEGERINA
DURANTE EL MOVIMIENTO DENTAL ORTODÓNTICO.
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

AUTOR: KURI TUPAK SARANGO QUISHPE

DIRECTOR: OD. ESP. MARÍA ISABEL CABRERA PADRÓN

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Efecto del bifosfonato vs la osteoprotegerina durante el movimiento dental ortodóntico. Revisión sistemática y metaanálisis

Effect of Bisphosphonate vs. Osteoprotegerin during Orthodontic Tooth movement: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Resumen.

La reducción del movimiento dental ortodóntico (MDO) se utiliza como parte de la biomecánica planificada en la cual un diente o un grupo de dientes actúan como una unidad de anclaje para mover a otro grupo de dientes a través de la aplicación de fuerzas mecánicas y/o farmacológicas como la administración de bifosfonatos y la osteoprotegerina que reducen la actividad osteoclástica inhibiendo el MDO. **Objetivo:** Determinar la efectividad de la administración de bifosfonatos y la osteoprotegerina en la reducción del movimiento dental ortodóntico. **Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva de ensayos clínicos aplicando los criterios de inclusión y exclusión dando como resultado 12 artículos incluidos en la revisión sistemática y 7 artículos en el metaanálisis. **Resultados:** La administración de bifosfonatos es más efectiva que la administración de la osteoprotegerina para reducir el MDO aunque de acuerdo con este estudio se demostró que la osteoprotegerina no tiene una incidencia significativa en la reducción del MDO. **Conclusión:** Son muchos los estudios que coinciden con los hallazgos de esta investigación en relación a la efectividad de los Bifosfonatos sobre la osteoprotegerina, se requiere mayor profundidad en los trabajos investigativos que evidencien la acción farmacológica y la dosificación efectiva durante el tratamiento con estos fármacos en relación a los objetivos clínicos que se desean conseguir.

Palabras clave: anclaje ortodóntico, menor movimiento dental, bifosfonato, osteoprotegerina, animal.

ABSTRACT.

Orthodontic tooth movement (OTM) reduction is used as part of programmed biomechanics in which one tooth or a group of teeth serve as an anchorage unit to move another group of teeth by applying mechanical or pharmacological forces. These forces include the administration of bisphosphonates and osteoprotegerin, which reduce osteoclastic activity by inhibiting OTM. **Objective:** To determine the efficacy of bisphosphonate and osteoprotegerin administration in reducing orthodontic tooth movement. **Materials and Methods:** An extensive search of clinical trials was conducted by applying inclusion and exclusion criteria, where 12 articles were included in the systematic review and 7 in the meta-analysis. **Results:** The administration of Bisphosphonate is more effective than osteoprotegerin in reducing OTM, although, in this study, it was shown that osteoprotegerin has no significant impact on its reduction. **Conclusion:** Many studies support the findings of this research regarding the efficacy of bisphosphonates over osteoprotegerin; therefore, further research is required to demonstrate the pharmacological action and effective dosage of these drugs during the treatment concerning desired clinical outcomes.

Keywords: orthodontic anchorage, tooth movement reduction, bisphosphonate, osteoprotegerin, animal.

Introducción.

La reducción del movimiento dentario está causada por la deficiencia de la remodelación ósea,¹ dicha reducción del movimiento dental ortodóntico es conocida como anclaje pudiendo ser mecánico y/o farmacológico y es necesario para realizar diferentes tipos de movimientos biomecánicos. Existen diversos mecanismos para reducir el movimiento dental como son la unión de algunas piezas dentarias como punto de anclaje, el uso de aparatos ortopédicos y/o microimplantes,² pero estos pueden alterar el microbiota oral, la salud periodontal,³ producir hiperplasia gingival, aparición de manchas blancas, entre otras,⁴ debido a la acumulación de placa dental en las superficies dentales y de los dispositivos auxiliares de anclaje;⁴ razón por la cual se han estudiado diversos fármacos que ayuden a reducción del movimiento dental.¹

Dentro de dichos fármacos se encuentran el bifosfonato (Bf) que es un medicamento que se utiliza en enfermedades asociadas con la excesiva reabsorción ósea,⁵ existen dos tipos de bifosfonatos, los que no contienen átomos de nitrógeno y los que contienen este átomo, en este último la presencia del nitrógeno les da una mayor potencia de acción.⁶ El mecanismo de acción de los Bf es que inhibe en gran parte el movimiento dental ortodóntico debido a que estos tienen gran afinidad con el fosfato de calcio inhibiendo la formación de los cristales de hidroxiapatita y reducen la actividad osteoclástica,⁷ aunque se debe tomar en cuenta sus efectos adversos a largo plazo como son fracturas atípicas en el fémur y la columna vertebral;⁸ sin embargo existe otros fármacos como la osteoprotegerina (OPG) que es una proteína soluble producida por los osteoblastos y las células estromales de la médula ósea,⁹ la cual ha demostrado que interviene en el recambio óseo ya que su mecanismo inhibe la interacción entre los factores RANKL y el receptor RANK¹⁰ y no permite la diferenciación y activación de los osteoclastos,^{10,11} mismas que están involucradas en procesos fisiológicos y patológicos como la erupción dental, el movimiento ortodóntico, patologías periodontales, entre otros.¹²

JUSTIFICACIÓN.

En la actualidad existen diversos estudios que demuestran la efectividad de los bifosfonatos y la osteoprotegerina para la disminución de movimiento dental ortodóntico (MDO), pero están condicionados por la dosis administrada, tiempo de aplicación, problemas sistémicos en la población de estudio por lo que es fundamental realizar una revisión sistemática y metaanálisis para determinar la efectividad clínica que conllevaría el uso de estos fármacos.

Objetivos.

Determinar la efectividad de la administración de bifosfonatos y la osteoprotegerina en la reducción del movimiento dental ortodóntico.

Hipótesis nula (H0):

No existe una diferencia significativa en la reducción del movimiento dental ortodóntico entre la administración de bifosfonatos, la osteoprotegerina y la no administración de los fármacos.

Hipótesis alternativa (H1):

Si existe una diferencia significativa en la reducción del movimiento dental ortodóntico entre la administración de bifosfonatos, la osteoprotegerina y la no administración de los fármacos.

Métodos:

Esta revisión sistemática y metaanálisis siguió los lineamientos del PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses),¹³ el registro de la metodología de la revisión se realizó en PROSPERO con el número de identificación CRD42024488437.

Estrategia de búsqueda.

Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos científicos en las bases de datos como MEDLINE-PubMed, Scopus, Sciondirect, Google académico y Taylor & francis publicados hasta el 2 de agosto del 2023, en todos los idiomas sin límite de temporalidad. Para realizar esta búsqueda se utilizó términos que se encuentran en el Medical Subject Headings (MeSH) acorde a las palabras clave de la pregunta PICO la cual fue ¿Cómo afecta en el movimiento dental ortodóntico la administración de bifosfonatos y la osteoprogeterina en comparación con el grupo control?

Formato PICO

En las estrategias de búsqueda se implementaron los operadores booleanos OR y AND. Las palabras clave utilizadas fueron: “anchorage orthodontic, minor tooth movement”, “biphosphonate”, “osteoprotegerin”, “animal”.

Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

Ensayos clínicos sobre reducción del movimiento dental ortodóntico farmacológico en animales.

Ensayos clínicos en animales sanos que tengan un grupo de control (placebo) y un grupo de intervención.

Artículos relacionados con la reducción del movimiento dental con bifosfonatos u osteoprogeterina.

Criterios de exclusión.

Ensayos clínicos que incluyan microtornillos.

Ensayos clínicos que administren fármacos distintos a lo que la investigación.

Ensayos clínicos en seres humanos.

Ensayos clínicos que no mencionen el tamaño de la muestra.

Artículos de revisión, revisiones sistemáticas o metaanálisis.

Libros o comentarios.

Proceso de selección y recolección de datos.

Se estableció la ecuación de búsqueda para abarcar el mayor número de artículos relacionados al tema, se utilizó el programa Mendeley Reference Manager para Windows, versión 2.101.0 como gestor de bibliográfico el cual realizó una eliminación de artículos duplicados automáticamente. Posteriormente se depuró la información en dos partes. La primera parte consistió en la lectura del título y el resumen de cada artículo que se realizó en el programa web *Rayyan*¹⁴, de aquellos seleccionados en donde se especificó los motivos para su inclusión y se dejó en consideración del segundo revisor para su aprobación o corrección del mismo. En la segunda parte se realizó la lectura completa de cada artículo señalando los motivos de su inclusión para la posterior aprobación del segundo revisor. En caso de discrepancias se sometió a un debate entre los dos revisores del porque se debería incluir o no en la investigación.

Análisis del riesgo de sesgo.

Se utilizó la herramienta ROBINS-I para la evaluación de sesgo de los estudios individuales a través de siete dominios.¹⁵ En el factor de confusión no hubo discrepancias en cuanto al uso de animales, en su mayoría ratas, sin embargo, en dos ECA se utilizaron conejos por el cual al momento de interpretar los resultados se puede generar una confusión debido a fisiología de cada especie. Sesgo en la selección de los participantes hubo un estudio en donde el grupo control fue inferior al grupo experimental el cual puede interferir en los resultados. En la clasificación de intervenciones no hubo discrepancias debido a que se utilizaron resortes helicoidales en todos los estudios. En el sesgo de desviación en el tratamiento la mayoría de los estudios se realizaron durante 3 o 4 semanas, sin embargo, hubo un estudio que se realizó en 8 semanas el cual representa un nivel moderado de riesgo de sesgo. El quinto dominio de datos incompletos tiene un bajo nivel de sesgo debido a que existen todos los datos disponibles de acuerdo a los objetivos de la investigación. En la medición del desenlace existe un nivel moderado del riesgo de debido a que algunos estudios utilizaron diferentes métodos para medir los resultados. La selección en el reporte de desenlace no hubo un riesgo de sesgo debido a que se utilizaron métodos estadísticos como la desviación estándar y el p-valor para demostrar la comprobación o rechazo de las hipótesis.

La descripción de los gráficos de semáforo como de resumen fueron elaborados por el programa robvis.¹⁶

Análisis cuantitativo.

Se consideraron los estudios que demostraron resultados cuantitativos compatibles para el metaanálisis. El metaanálisis se realizó en Rstudio 2023.12.0+369 "Ocean Storm" Release (33206f75bd14d07d84753f965eaa24756eda97b7, 2023-12-14) for windows.¹⁷ Los datos cualitativos se separaron según el fármaco bifosfonatos pudiendo ser: (Alendronato, pamidronato, risedronato, AHBuBP, clodronato y zoledronato) y osteoprotegerina (OPG). Los datos para el metaanálisis fueron la muestra, el fármaco utilizado, fuente de la fuerza el MDO final (media y desviación estándar), dosis administrada, tiempo del experimento, efecto del estudio, población de estudio.

Los estudios incluidos en el metaanálisis presentan diversas formas clínicas para poder medir el movimiento dental ortodóntico por el cual se decidió utilizar un metaanálisis con modelos de efectos aleatorios con el método de la varianza inversa, el intervalo de confianza es del 95% con un valor de $p \leq 0,05$ estadísticamente significativo. El estudio se realizó a nivel de efectividad del fármaco debido a que se está comparando el nivel de efectividad entre los Bf y la OPG. La heterogeneidad se calculó mediante τ^2 , I^2 , H y el sesgo de publicación se demostró a través del funnel plot mediante la regresión de Egger.

Resultados.

La búsqueda sistemática identificó 836 registros de Pubmed, 520 de Scencedirect, 1720 de Google académico, 87 de Scopus y 10 de Taylor & Francis dando un total de 3173 registros, después de la depuración del duplicado quedaron 3099 registros. Se analizaron los títulos y resúmenes de los cuales 63 registros cumplieron con los criterios de inclusión, posteriormente se leyeron los artículos completos en donde se excluyeron 30 por ser artículo de revisión, 13 por tener un principio activo erróneo (fármaco diferente), 4 por ser estudios en seres humanos y en ex vivo, 2 por que comparan dos fármacos sin un grupo de control y 2 por no presentar los resultados de los ensayos de forma clara. Obteniendo al final 12 artículos incluidos en la revisión sistemática. Para la realización del metaanálisis se excluyeron 4 por presentar un diseño experimental diferente obteniendo al final 7 artículos incluidos.

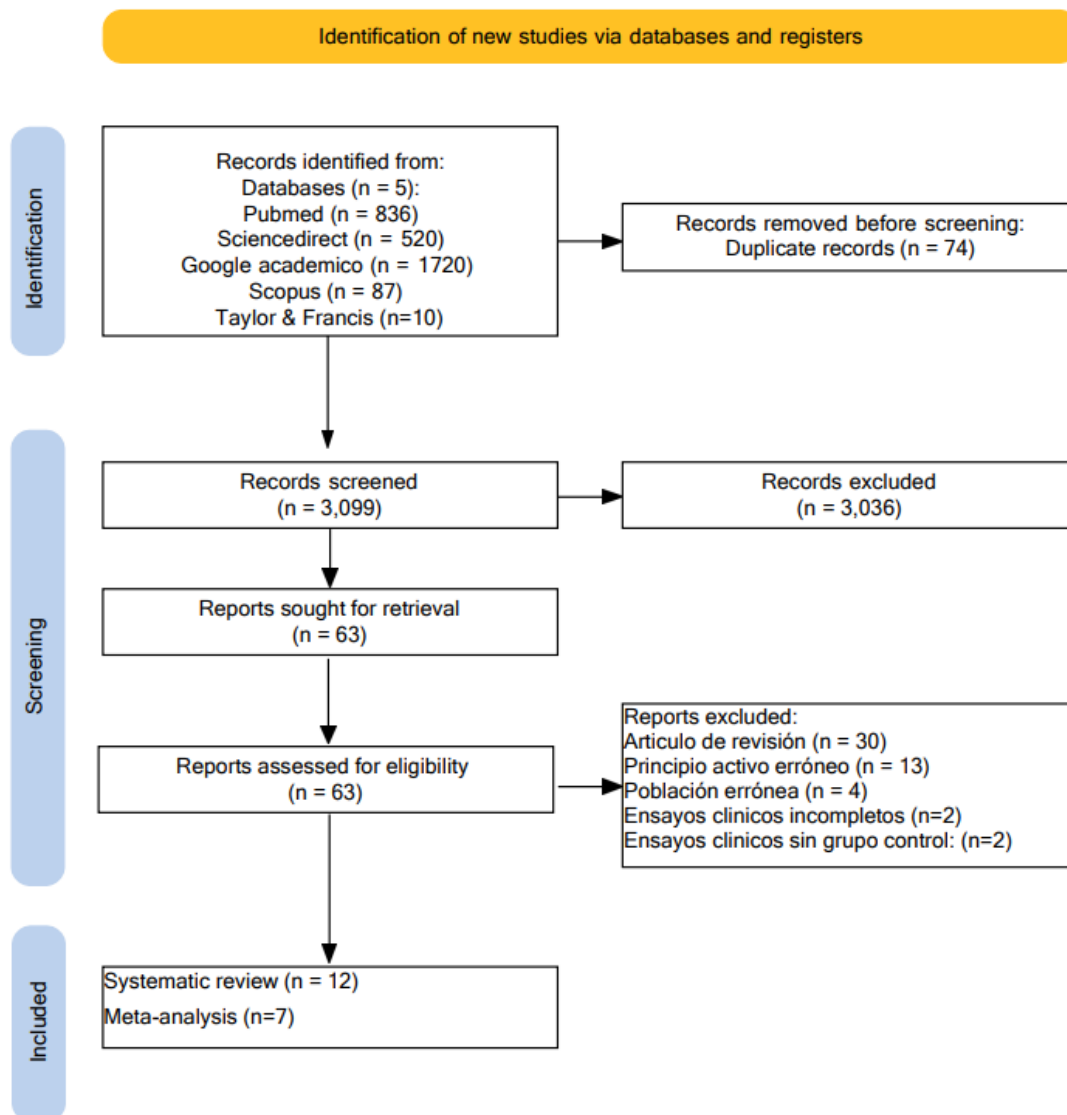


Fig. 1. Diagrama de flujo sobre la selección y análisis de los estudios incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.

Reducción del movimiento dental ortodóntico (MDO) bajo la administración de (Bf).

Dentro de los 7 estudios en donde se reporta la administración de bifosfonatos, todos tenían un diseño de estudio prospectivo, tenían un grupo experimental y un grupo control.^{5,6,18-22} La fuerza aplicada de tracción o empuje para producir el MDO reportada en los estudios fue entre 10gr a 100 gr de fuerza, en todos se aplicaron resortes helicoidales y aparatos de anclaje ortodóntico, en la mayoría de los estudios se realizaron en ratas con excepción de dos ensayos que se realizaron en conejos.^{6,19}

Reducción del movimiento dental ortodóntico (MDO) bajo la administración de (OPG).

Los 5 estudios donde utilizaban la osteoprotegerina tenían un diseño de estudio prospectivo, fueron realizados en ratas, tenían un grupo experimental y un grupo control.²³⁻²⁷ La fuerza aplicada entre los estudios fueron entre 17 a 54 gr de fuerza, al igual que los estudios anteriores se aplicaron resortes helicoidales y aparatos de anclaje ortodóntico.

Riesgo de sesgo.

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó bajo los siete dominios del ROBINS-I,¹⁵ la descripción grafica de los dominios se muestran a continuación. (Fig 2a, Fig 2b, Fig 3a, Fig 3b)

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Karras et al., 2009	+	+	+	+	+	+	+	+
Kaipatur et al., 2013	+	+	+	-	+	+	+	+
Venkataramana, et al., 2013	-	-	+	+	+	X	+	-
Igarashi, et al., 1994	+	+	+	+	+	+	+	+
Ortega et al., 2012	+	+	+	+	+	+	+	+
Dunn et al., 2007	-	+	+	+	+	+	+	+
Kankazi, et al., 2004	-	+	+	+	+	-	+	-
Zhao et al., 2012	-	+	+	+	+	+	+	+
Schneider et al., 2015	-	X	+	+	+	+	+	-
Sydorak, et al., 2019	-	+	+	+	+	-	+	-
Kirschneck et al., 2014	+	+	+	+	+	-	+	+
Venkataramana, et al., 2012	-	+	+	+	+	-	+	-

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X Serious
- Moderate
+ Low

Fig. 2a. Gráfico de semaforización sobre los estudios incluidos en la revisión sistemática.

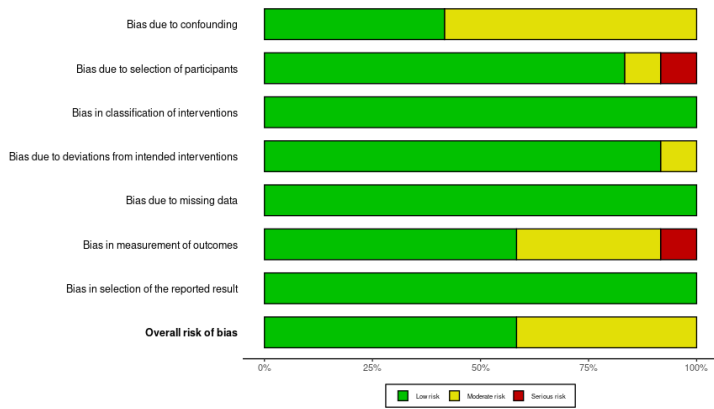


Fig. 2b. Gráfico del resumen de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Karras et al., 2009	+	+	+	+	+	+	+	+
Venkataramana, et al., 2013	-	-	+	+	+	X	+	-
Ortega et al., 2012	+	+	+	+	+	+	+	+
Kankazi, et al., 2004	-	+	+	+	+	-	+	-
Zhao et al., 2012	-	+	+	+	+	+	+	+
Kirschneck et al., 2014	+	+	+	+	+	-	+	+
Venkataramana, et al., 2012	-	+	+	+	+	-	+	-

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X Serious
- Moderate
+ Low

Fig. 3a. Gráfico de la evaluación de sesgo de los estudios incluidos en el metaanálisis.

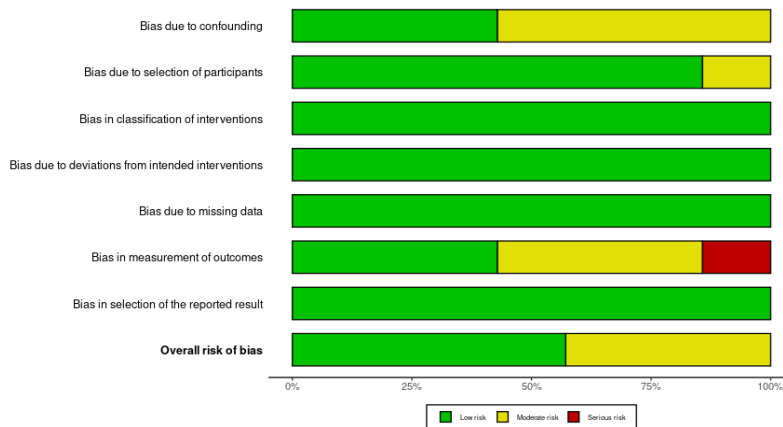
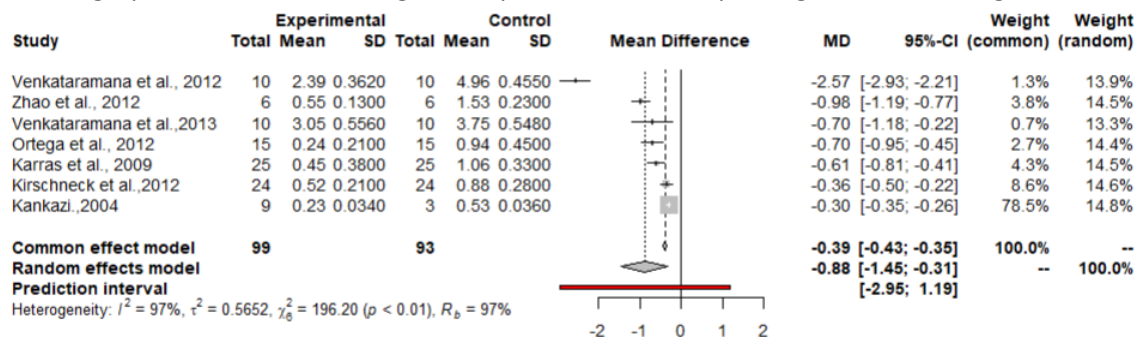


Fig. 3b. Gráfico del resumen de la evaluación de sesgo de los estudios incluidos en el metaanálisis.

De los estudios que evaluaron el MDO con la administración de Bf y la OPG en animales, los siete presentan un riesgo de sesgo general bajo y cinco un nivel de riesgo de sesgo general moderado.

Metaanálisis.

Se seleccionó siete estudios para el metaanálisis en donde se evaluó el (MDO). Para evaluar la eficacia de cada fármaco durante el MDO se obtuvo un valor de $p < 0.01$ que es estadísticamente significativo. Los resultados se presentan mediante un forest plot²⁸ (Fig 4) El coeficiente general de riesgo en (risk ratio) del MDO (95%) es de -0,88 (-1,54; -0,31) lo que sugiere que la administración de los fármacos estudiados redujo significativamente el MDO en comparación con el grupo control. Sin embargo es importante señalar que el grado de heterogeneidad en



este estudio es del 97%, debido a las diferentes poblaciones, forma de administración de los fármacos y la forma de medición de los diastemas.²⁸

Fig. 4. Estudios incluidos en el metaanálisis representado en un forest plot.

Se seleccionó cinco estudios para evaluar la eficacia de los bifosfonatos en el movimiento dental ortodóntico. Los resultados se presentan los forest plot²⁸. (Fig 5) El coeficiente general de riesgo en (risk ratio) del MDO (95%) es de -0,98 (-1,76; -0,20) y $p < 0.01$ lo que significa que la administración de bifosfonatos redujo significativamente el MDO en comparación con el grupo control.

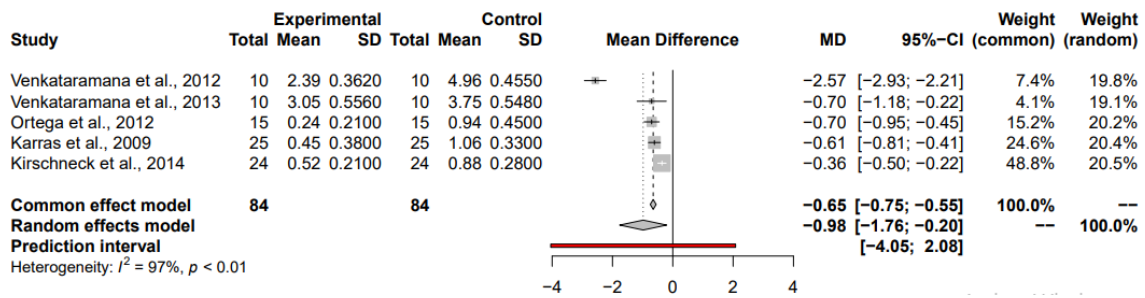
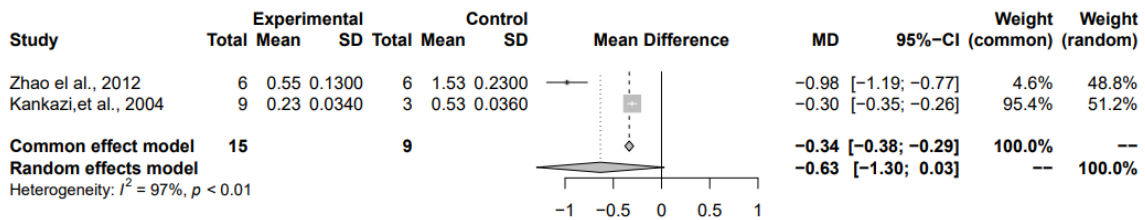
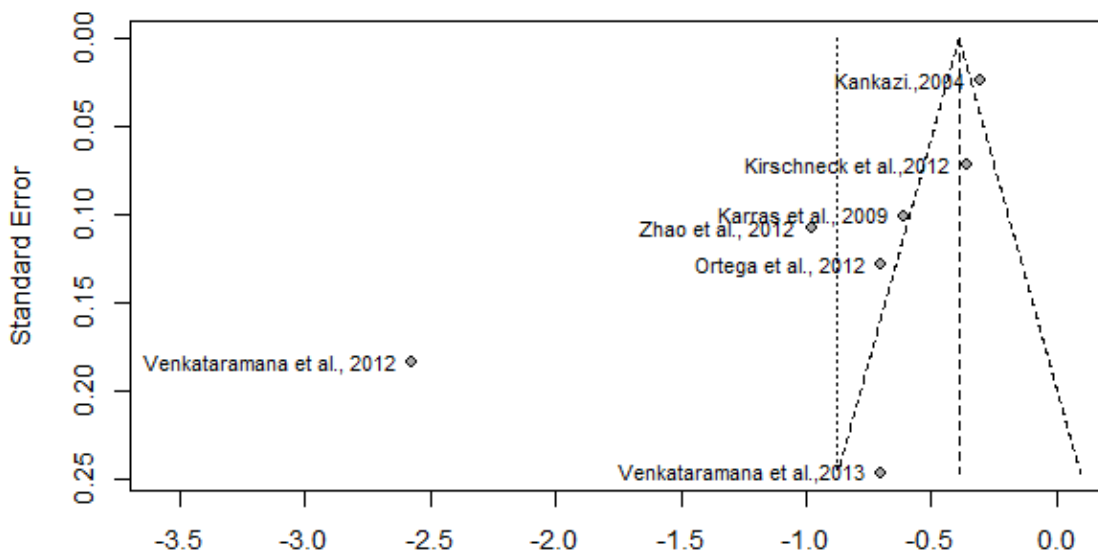


Fig. 5. Estudios realizados con bifosfonatos incluidos en el metaanálisis.

Se seleccionó dos estudios para evaluar la eficacia de la osteoprotegerina en el movimiento dental ortodóntico. Los resultados se presentan los forest plot (Fig 6), el coeficiente general de riesgo (risk ratio) del MDO (95%) es de -0,63 (-1,30; 0,03) y $p < 0.01$ lo que significa que la administración de osteoprotegerina redujo significativamente el MDO en comparación con el grupo control sin embargo la posición del diamante sugiere que la magnitud del efecto no es significativa.



Se elaboró un funnel plot para evaluar el sesgo de la publicación. (Fig. 5) La presencia de asimetría del funnel plot fue evaluada mediante una regresión de egger (efectos mixtos) utilizando el error estándar como predictor. En la prueba de asimetría dio como resultado un valor de $z = -1,7059$ y los intervalos de confianza es de (-1.0736 a 1.859) al 95% y el valor de $p = 0.0880$ en el cual existe una tendencia asimétrica pero no es estadísticamente significativo. En este estudio el valor de p es mayor al 5% el cual quiere decir que no existe sesgo de publicación.



Los hallazgos encontrados en este estudio sugieren que la aplicación de los fármacos reduce significativamente el movimiento dental ortodóntico (MDO), sin embargo, la aplicación de los

bifosfonatos es mejor que la administración de la osteoprotegerina ya que tiene un mayor efecto en la disminución del MDO.

Se debe tomar precauciones en la interpretación de los datos debido al alto porcentaje de heterogeneidad que presenta este estudio y se insta a las futuras investigaciones a tomar en cuenta aspectos específicos de variabilidad para fortalecer las recomendaciones clínicas demostradas en este estudio.

Discusión.

El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar si el uso de fármacos reduce el movimiento dental ortodóntico, lo cual se evidenció tras los hallazgos de una revisión sistemática y metaanálisis donde se identificaron los diversos efectos de las dosis utilizadas para cada medicamento con un enfoque en la administración del fármaco, la cantidad y los métodos de fuerza aplicados en función de evaluar su incidencia en el MDO. Aunque el diagnóstico y tratamiento de ortodoncia parte de la evaluación clínica y la investigación de los registros de diagnóstico, resulta fundamental conocer el nivel de efectividad de los fármacos como complemento de la aplicación de técnicas y métodos ortodónticos.

La aplicación de fuerzas óptimas y fármacos tienen la capacidad de incidir positiva o negativamente en la efectividad del mismo dependiendo de la forma en que estos sean administrados, ya que pueden llegar a generar efectos adversos como la alteración de la fisiología ósea y dificultad en el tratamiento. que revelaron cómo los pacientes sometidos a un tratamiento de ortodoncia mientras consumían bifosfonatos presentaron cambios escleróticos en el hueso alveolar; sin embargo, los análisis respecto a la incidencia de estos fármacos en dicha alteración son poco concluyentes debido a las contradicciones que existen a nivel experimental y clínico que no permiten sustentar estas tesis.^{29,30}

En este caso, la mayoría de los estudios coinciden en la efectividad de los bifosfonatos en la reducción del MDO debido a la acción que estos tienen sobre la resorción ósea por parte de los osteoclastos.³¹ En este contexto, conviene entender la importancia de la resorción ósea que se alcanza con el tratamiento adecuado, pues si bien la literatura coincide en la efectividad de estos fármacos, otros autores destacan las complicaciones que se derivan de los mismos, entendiendo que es necesario administrar de forma consciente considerando las características de cada paciente.³²

Las características de los Bf, así como su carácter preventivo en la pérdida de densidad ósea pueden incidir en el retraso de algunos tratamientos ortodónticos, por ello, es preciso considerar cada uno de sus efectos en el momento en que estos se utilicen para el MDO. En relación a los Bf más utilizados para reducir el MDO la literatura coincide con los hallazgos de este estudio donde los más comunes son el alendronato, risedronato, clodronato, pandronato y zolendronato, siendo este último uno de los más potentes en el mercado actualmente.³⁰⁻³³

Aunque algunos autores afirman que los bifosfonatos reducen la tendencia de reabsorción de la raíz durante el tratamiento de ortodoncia, otros tantos advierten que al contrario éstos producen alteraciones en la superficie del cemento con su efecto inhibitor en la formación de cemento acelular, generando una mayor vulnerabilidad de la superficie de la raíz de los procesos de absorción. Por tanto, es necesario obtener el historial médico en donde especifique la causa como la vía de administración, duración, dosis y frecuencia para poder evaluar el tratamiento ortodóntico y el nivel de riesgo de inhibición osteoclástica.³⁴

Otro de los hallazgos relevantes en este estudio es el nivel de efectividad de la OPG, pues si bien tiene efectos positivos en la reducción del MDO porque actúa como bloqueador de la función osteoclástica que favorece el anclaje a partir de la aplicación de fuerza ortodóntica,³⁵ ésta

resultó menor a la evidenciada por el uso de bifosfonatos. Entre los beneficios que brinda el uso de OPG para la disminución del MDO destaca la reducción en las recidivas, incrementando la eficacia de este tipo de tratamientos a largo plazo. ³⁶ contrario a lo expuesto por los autores revisados en esta investigación mayor efectividad para tratar la disminución del MDO en comparación con los bifosfonatos, ³⁵ los cuales sí se advierten como más efectivos en otras indagaciones que profundizan en sus implicaciones clínicas, su formulación, los efectos secundarios y los modos de acción. ³⁷

Este nivel de efectividad referido ocurre porque los bifosfonatos son capaces de incorporarse en los espacios de remodelación ósea activa, lo que incide en el incremento de su concentración en el hueso trabecular donde ocurre el cambio óseo alveolar significativo. ³⁸

No obstante, la mayoría de los autores hacen referencia a la necesidad imperante de ampliar y profundizar en otras investigaciones que orienten sus indagaciones futuras hacia la calidad metodológica que permita ampliar acerca de otros aspectos como las dosis óptimas para mejorar la efectividad del tratamiento y los efectos localizados a largo plazo considerando las características de cada caso de estudio. Es decir, se requiere de mayor especificidad en los estudios considerando la amplitud en la gama de información que existe acerca de la acción de los fármacos y su efectividad para interferir en el comportamiento de los osteoclastos como aspecto fundamental en el movimiento dental. ³⁵

Conclusión

Los estudios realizados en los últimos años acerca de los efectos en el uso de determinados fármacos en la práctica ortodóntica revelan la importancia de entender los efectos secundarios y adversos que implica su administración, pues no sólo se trata de atender una necesidad ortodóntica, sino de brindar soluciones sostenibles con el menor impacto de efectos secundarios posibles.

Si bien son muchos los estudios que coinciden con los hallazgos de esta investigación en relación a la efectividad de los Bf sobre otros mecanismos de anclaje farmacológico como la OPG, se requiere mayor profundidad en los trabajos investigativos que evidencien la acción, la dosificación efectiva durante el tratamiento con estos fármacos en relación a los objetivos clínicos que se desean conseguir.

Asimismo, la dosificación prolongada de bifosfonatos en el organismo tiene repercusiones en el organismo por el cual se debe tener un correcto registro del uso clínico, la comunicación entre el médico y el ortodoncista debe ser fundamental para de evitar efectos secundarios o adversos.

Registro y protocolo.

Prospero No. CRD42024488437

Financiación.

La Universidad Católica de Cuenca a través de la planta docente de la carrera de Odontología colaboró en la elaboración de esta revisión.

Conflicto de interés.

Los autores no declararon conflictos de intereses.

Disponibilidad de datos y otros materiales.

Todos los datos de esta revisión, material suplementario están referenciados en este artículo.

Bibliografía:

1. Ciaffi Terán MK, González Leal MF, Quirós Álvarez ÓJ. Influencia de los Bifosfonatos en tratamientos ortodóncicos. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría*. 2022;
2. Aguilar Vanegas AB, García Cano DL, Quizhpe Quito AA, Siso Pérez SS, Quirós Castillo Jelsyka Josseline. Anclaje con microimplantes en tratamientos ortodonticos: Artículo de revisión bibliográfica. *Revista Latinoamericana de Ortodoncia y Odontopediatría [Internet]*. 2020; Available from: <https://www.ortodoncia.ws/publicaciones/2020/art-70>
3. Trehan M, Bhanotia D. Recent Advances in Orthodontic Retention: A Review. *NeuroQuantology*. 2022;20(20):20–6.
4. Cárdenas Martín O, Yanes Ruiz Y. Afectación de la higiene bucal por el uso de aparatos de ortodoncia. *Gaceta Médica Espirituana [Internet]*. 2022;24(2). Available from: <https://orcid.org/0000-0003-1885-0938>
5. Kaipatur NR, Wu Y, Adeeb S, Stevenson TR, Major PW, Doschak MR. Impact of bisphosphonate drug burden in alveolar bone during orthodontic tooth movement in a rat model: a pilot study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop [Internet]*. 2013 Oct;144(4):557–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24075664>
6. Venkataramana V, Chidambaram S, Reddy BV, Goud EVSS, Arafath M, Krishnan S. Impact of Bisphosphonate on Orthodontic tooth movement and osteoclastic count: An Animal Study. *J Int Oral Health [Internet]*. 2014 Apr;6(2):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876695>

7. Zymperdikas VF, Yavropoulou MP, Kaklamanos EG, Papadopoulos MA. Effects of systematic bisphosphonate use in patients under orthodontic treatment: a systematic review. *Eur J Orthod*. 2020 Jan 27;42(1):60–71.
8. Kaipatur N, Major P, Stevenson T, Pehowich D, Adeeb S, Doschak M. Impact of selective alveolar decortication on bisphosphonate burdened alveolar bone during orthodontic tooth movement. *Arch Oral Biol*. 2015 Nov 9;60(11):1681–9.
9. Chaudhari SD, Sharma KK, Marchetto JJ, Hydren JR, Burton BM, Moreno AP. Modulating OPG and TGF- β 1 mRNA expression via bioelectrical stimulation. *Bone Rep*. 2021 Dec 1;15.
10. Fernández-González FJ, Cañigral A, López-Caballo JL, Brizuela A, Cobo T, de Carlos F, et al. Recombinant osteoprotegerin effects during orthodontic movement in a rat model. *The European Journal of Orthodontics*. 2016 Aug;38(4):379–85.
11. Srikanth E, Seena Naik E, Narasimha Lakshmi M, Ashok Babu D, Goud Padala R, Aravind Kumar A. Assessment of microsphere-controlled drug delivery for local control of tooth movement. *International Journal of Oral Care and Research*. 2020;8(4):71.
12. Gao X, Zheng J, Tu S, Cai B, Zeng R, Xiang L. Role of osteoprotegerin in the regulation of dental epithelial-mesenchymal signaling during tooth development. *Mol Med Rep*. 2019;20(4):3035–42.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol [Internet]*. 2021 Sep 29;74(9):790–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893221002748>
14. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
15. Ciapponi A. Herramientas ROBINS para evaluar el riesgo de sesgo de estudios no aleatorizados. Evidencia, actualizacion en la práctica ambulatoria. 2022 Aug 24;25(3):e007024.
16. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021 Jan 6;12(1):55–61.
17. R Core Team. A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2023. Available from: <https://www.R-project.org/>
18. Karras JC, Miller JR, Hodges JS, Beyer JP, Larson BE. Effect of alendronate on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop [Internet]*. 2009 Dec;136(6):843–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962607>

19. Venkataramana V, Rajasigamani K, Kurunjikumaran N, Chidambaram MA. The Effect of Bisphosphonate [Pamidronate] On Orthodontic Tooth Movement in Rabbits. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences [Internet]. 2012;1(5):21–6. Available from: <http://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol1-issue5/F0152126.pdf>
20. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* [Internet]. 1994 Sep;106(3):279–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8074093>
21. Ortega AJ “AJ,” Campbell PM, Hinton R, Naidu A, Buschang PH. Local application of zoledronate for maximum anchorage during space closure. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* [Internet]. 2012 Dec;142(6):780–91. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889540612007731>
22. Kirschneck C, Wolf M, Reicheneder C, Wahlmann U, Proff P, Roemer P. Strontium ranelate improved tooth anchorage and reduced root resorption in orthodontic treatment of rats. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2014 Dec 5;744:67–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25281203>
23. Dunn MD, Park CH, Kostenuik PJ, Kapila S, Giannobile W V. Local delivery of osteoprotegerin inhibits mechanically mediated bone modeling in orthodontic tooth movement. *Bone* [Internet]. 2007 Sep;41(3):446–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17588510>
24. Kanzaki H, Chiba M, Takahashi I, Haruyama N, Nishimura M, Mitani H. Local OPG gene transfer to periodontal tissue inhibits orthodontic tooth movement. *J Dent Res* [Internet]. 2004 Dec;83(12):920–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15557398>
25. Zhao N, Lin J, Kanzaki H, Ni J, Chen Z, Liang W, et al. Local osteoprotegerin gene transfer inhibits relapse of orthodontic tooth movement. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* [Internet]. 2012 Jan;141(1):30–40. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889540611008717>
26. Schneider DA, Smith SM, Campbell C, Hayami T, Kapila S, Hatch NE. Locally limited inhibition of bone resorption and orthodontic relapse by recombinant osteoprotegerin protein. *Orthod Craniofac Res* [Internet]. 2015 Apr 1;18 Suppl 1(S1):187–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25865548>
27. Sydorak I, Dang M, Baxter SJ, Halcomb M, Ma P, Kapila S, et al. Microsphere controlled drug delivery for local control of tooth movement. *Eur J Orthod* [Internet]. 2019 Jan 23;41(1):1–8. Available from: <https://academic.oup.com/ejo/article/41/1/1/4955834>
28. Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evidence Based Mental Health*. 2019 Nov;22(4):153–60.

29. Rivas Bejar C, Manuel V, Félix C. Clinical protocol for patients with history of use of bisphosphonates [Internet]. Vol. 74, Revista ADM. 2017. Available from: www.medigraphic.com/admwww.medigraphic.org.mxwww.medigraphic.org.mx
30. Blanco Rodriguez K, Lilia Dobles Jiménez A. Orthodontic management of patient in bisphosphonates treatment: literature review. *Revista iDental*. 2019;11(2).
31. Krishnan S. Effect of Bisphosphonates on Orthodontic Tooth Movement—An Update. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. 2015;
32. Arbelaez ML, Viafara Garcia SM, Lopez JP, Avila D, Munevar JC, Pauwels A. Effect of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in osteoporotic patients: A review. *J World Fed Orthod*. 2018 Jun;7(2):49–55.
33. Ibrahim Al Shayea E. Effects of Common Medications on Orthodontic Tooth Movement: A Systematic Literature Review [Internet]. Vol. 2021, *J Res Med Dent Sci*. Eman Ibrahim Al Shayea; 2021. Available from: www.jrmds.in
34. Lotwala RB, Greenlee GM, Ott SM, Hall SH, Huang GJ. Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: A retrospective cohort study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2012 Nov;142(5):625-634.e3.
35. Fernández-González FJ, Cañigral A, Balbontín-Ayala F, Gonzalo-Orden JM, Carlos F de, Cobo T, et al. Experimental evidence of pharmacological management of anchorage in Orthodontics: A systematic review. *Dental Press J Orthod*. 2015 Oct;20(5):58–65.
36. Fernández-González FJ, López-Caballo JL, Cañigral A, Menéndez-Díaz I, Brizuela A, de Cos FJ, et al. Osteoprotegerin and zoledronate bone effects during orthodontic tooth movement. *Orthod Craniofac Res*. 2016 Feb 1;19(1):54–64.
37. Ajwa N. The role of bisphosphonates in orthodontic tooth movement—A review. *J Family Med Prim Care*. 2019;8(12):3783.
38. de Sousa FRN, de Sousa Ferreira VC, da Silva Martins C, Dantas HV, de Sousa FB, Girão-Carmona VCC, et al. The effect of high concentration of zoledronic acid on tooth induced movement and its repercussion on root, periodontal ligament and alveolar bone tissues in rats. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).